Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

BLUTZUCKERBESTIMMUNG: IST DIE MESSUNG MIT DEXTRO-STIX-STÄBCHEN UND REFLEKTOMETER IN DER KLINIK ERLAUBT ?

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Geert Zwiens
aus Osterwald

Marburg 1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555623_0027

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

BLUTZUCKERBESTIMMUNG: IST DIE MESSUNG MIT DEXTRO-STIX-STÄBCHEN UND REFLEKTOMETER IN DER KLINIK ERLAUBT ?

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Geert Zwiens
aus Osterwald

Marburg 1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 15. 4. 1977

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. D. Maroske
Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Formen des Diabetes mellitus	1
1.2	Diagnostik des Diabetes mellitus	1
1.3	Therapie des Diabetes mellitus	2
1.3.1	Diätetische Therapie	3
1.3.2	Orale Antidiabetika	3
1.4	Problemstellung der Arbeit	4
2.	METHODIK	6
2.1	Chemische Bestimmung des Blutzuckers	6
2.1.1	GOD-Perid-Methode	6
2.1.2	Blutzuckerbestimmung mit dem Beckmann-Glukose-Analyzer	6
2.1.3	Blutzuckerbestimmung mit dem Ames- bzw. Eyetone-Reflektometer	7
2.1.4	Blutzuckermessung mit dem Reflomat	7
2.2	Gewinnung der Blutproben und deren Aufarbeitung	8
2.2.1	Blutprobenentnahme bei stoffwechselgesunden Patienten und bei Diabetikern	8
2.2.2	Glukosebelastung	8
2.2.3	Messung des Blutzuckers in verschiedenen Serumverdünnungen	8
2.3	Kollektive der Blutproben	9

Seite

3. ERGEBNISSE 9

3.1 Literaturübersicht 9

3.1.1 Blutzuckerbestimmungen mit Teststreifen und deren Fehlerquellen 9

3.1.1.1 Der Einfluß des Hämatokrit 9

3.1.1.2 Der Einfluß der Teststäbchen auf die Blutzuckerbestimmung 10

3.1.1.3 Technische Fehler bei der Blutzuckerbestimmung mit Teststäbchen 11

3.1.2 Vergleich zwischen dem Reflektometer und anderen Blutzuckermeßmethoden 14

3.1.3 Vergleich verschiedener enzymatischer Blutzuckerbestimmungsmethoden 15

3.1.3.1 Genauigkeit des "Beckmann-Glukose-Analyzers" 15

3.1.3.2 Genauigkeit der Blutzuckerbestimmung mit Hexokinase-Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase 15

3.1.3.3 Genauigkeit der Blutzuckermessung mit der GOD-Methode 17

3.1.3.4 Genauigkeit der Blutzuckermessung nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN und nach der Methode von CRECELIUS-SEIFERT 19

3.1.3.5 Genauigkeit der Blutzuckermessung nach der o-Toluidin-Methode 20

3.1.3.6 Genauigkeit der Blutzuckermessung nach der Dextrostix-Methode 21

3.1.3.7 Meßgenauigkeit des Hämo-Glukotests und mit dem Reflomat 23

Seite

3.2	Eigene Ergebnisse	24
3.2.1	Blutprobenvolumina	24
3.2.2	Dauer der Blutprobenaufbewahrung	26
3.2.3	Blutprobenverdünnung	28
3.2.4	Teststäbchenchargen	34
3.2.5	Höhe des Blutzuckerspiegels	35
4.	DISKUSSION	39
5.	ZUSAMMENFASSUNG	42
	LITERATURVERZEICHNIS	44

1. EINLEITUNG

1.1 FORMEN DES DIABETES MELLITUS

In Abhängigkeit vom Lebensalter unterscheiden wir 4 Formen des primären,genetisch bedingten Diabetes mellitus:

1. Der kindliche Diabetes mellitus wird bis zu einem Manifestationsalter von 14 Jahren festgelegt.
2. Der jugendliche Diabetes mellitus bezieht sich auf die Altersstufe 15 - 24 Jahre.
3. Der Diabetes mellitus des Erwachsenen wird zwischen dem 25. und 65. Lebensjahr festgelegt.
4. Der Altersdiabetes bezieht sich auf die Altersstufen oberhalb des 65. Lebensjahres.

Wir unterscheiden weiterhin zwischen der Gruppe insulinbedürftiger Diabetes-mellitus-Patienten und der Gruppe nicht insulinbedürftiger Patienten. Zu den insulinbedürftigen Diabetes-mellitus-Patienten gehören vorwiegend jugendliche Patienten sowie normal- oder untergewichtige Kranke mit einem stark ausgebildeten Altersdiabetes. Nicht insulinbedürftige Patienten - in den meisten Fällen handelt es sich dabei um nicht azidotische Stoffwechsellagen beim Altersdiabetiker - sind mit einer Diät in vielen Fällen gut einstellbar oder sprechen auf orale Antidiabetika gut an. Körpergewicht, Arbeitsbelastung und Körpergröße müssen berücksichtigt werden.

1.2 DIAGNOSTIK DES DIABETES MELLITUS.

Zur Stellung der Diagnose des Diabetes mellitus sind in der Regel mehrere Untersuchungen notwendig. Eine erste Orientierung gestattet die Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes, der unter 110 mg% liegen sollte sowie der spätpostprandiale

Blutzuckerwert. Letzterer darf 180 mg% nicht überschreiten. Eine exakte Diagnose erhalten wir durch den oralen Glukose-Toleranztest. Für diese Testuntersuchung werden nüchtern nach dreitägiger kohlehydratreicher Ernährung 1oo g Glukose oral verabreicht und anschließend nach 30, 60, 120 und 180 Minuten Blutzuckerbestimmungen durchgeführt. Bei gesunder Glukose-stoffwechsellage sollten Blutzuckerwerte von 160 mg% nach 30 und 60 Minuten sowie 120 mg% nach 120 Minuten und 110 mg% nach 180 Minuten nicht überschritten werden. Zur Erkennung eines latenten Diabetes mellitus wird der orale Glukosetoleranztest unter Cortisonbelastung durchgeführt.

Weitere diagnostische Testuntersuchungen zur Erkennung eines Diabetes mellitus sind der Tolbutamidtest, der Glukagontest und der Leuzintest.

Für die Diagnostik eines Diabetes mellitus ist neben der Bestimmung des Blutzuckerspiegels die quantitative Ausscheidung von Glukose von Bedeutung. Werden mehr als 200 mg Glukose im 24 Stunden-Sammelurin nachgewiesen, muß der Verdacht auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus geäußert werden. Konsequenterweise haben die oben aufgeführten Belastungstestuntersuchungen angewendet zu werden.

1.3 THERAPIE DES DIABETES MELLITUS

Ziel der Therapie in der Behandlung des Diabetes mellitus ist die Normalisierung der Stoffwechsellage. Hierzu stehen uns drei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. die Diät,
2. die orale Gabe von Antidiabetika,
3. die Applikation von Insulin.

1.3.1 Diätetische Therapie

In etwa 50 % aller Diabetiker gelingt es, die diabetische Stoffwechsellage durch diätetische Maßnahmen ausreichend zu therapieren. Ziel einer solchen Therapie ist es, Blutzuckererhöhungen über 160 mg% und größere Schwankungen des Blutzuckerspiegels zu vermeiden. Hierzu sind kleine Mahlzeiten, eine angemessene Kalorienzufuhr in Abhängigkeit vom Körpergewicht und der Körpergröße, dem Alter, dem Körperbau, dem Geschlecht und der körperlichen Betätigung erforderlich. Die Diät des Diabetikers soll knapp bemessen, arm an Kohlehydraten und Fetten sein, jedoch ausreichend Eiweiß enthalten.

1.3.2 Orale Antidiabetika

Bei den oralen Antidiabetika unterscheiden wir zwei Stoffgruppen: die Sulfonylharnstoffe und die Biguanide. Die Sulfonylharnstoffe werden vorwiegend in der Behandlung des Diabetes mellitus von älteren und adipösen Patienten, die auf eine diätetische Behandlung allein nicht ansprechen, eingesetzt. Sie besitzen die Fähigkeit, biologisch gebundenes Insulin aus seinen Bindungen zu lockern. Das Pankreas gibt so mehr Insulin ab, darüberhinaus wird Insulin aus seinen Bindungen an Plasmaeiweißkörper freigesetzt. Dadurch wird das zuvor inaktive Insulin wieder aktiv.

Der Wirkmechanismus der Biguanide ist bisher nicht bekannt. Sie werden bei adipösen Altersdiabetikern und bei labilen jugendlichen Diabetikern angewendet, die eine ausreichende Therapie mit Sulfonylharnstoffen vermissen lassen. In der Kombination von Biguaniden und Sulfonylharnstoffen lassen sich so eine Reihe von Diabetikern ausreichend therapieren.

1.4 PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT

Vor der Operation eines Patienten ist es für den Anästhesisten und Chirurgen wichtig zu wissen, ob es sich bei dem Patienten um einen Diabetiker handelt oder nicht. Liegt ein Diabetes mellitus vor, so muß der Patient speziell für die Narkose vorbereitet werden und während der Narkose überwacht werden. Präoperativ sollte dabei ein Blutzuckerspiegel zwischen 120 und 180 mg% angestrebt werden, um unerwünschte hypoglykämische Stoffwechselsituationen zu vermeiden. Eine Ketonurie und Ketonämie müssen vermieden werden. Bis zu Blutzuckerwerten um 200 mg% ist eine Insulintherapie präoperativ nicht erforderlich. Liegen höhere Blutzuckerwerte vor, so ist die präoperative Insulineinstellung durchzuführen. Unverändert können Kohlehydratsubstitution und Insulindosierung bei gut eingestellten Diabetikern belassen werden. Liegen Stoffwechselentgleisungen mit Azidose und hohen Blutzuckerwerten vor, so ist die exakte präoperative Insulineinstellung vor der Operation durchzuführen.

Durch präoperative Maßnahmen, wie Fasten, Furcht und Erregung, Trauma und Blutung, wird die neuroendokrine Regulationslage des Patienten beeinflußt. Daraus können Anstiege des Adrenalin- und Corticoidspiegels resultieren. Diese Insulinantagonisten können eine intraoperative Hyperglykämie auslösen. Gravierender als die Hyperglykämie sind hypoglykämische Zustände während der Operation. Nur in seltenen Fällen ist eine intraoperative Hypoglykämie Begleiterscheinung von Pankreastumoren, Carcinomen und anderen Reizzuständen. Die gleichzeitige Gabe von Insulin und Ganglienblockern kann die Hypoglykämie auslösen. So sind die Ganglienblocker in der Lage, die Blutzuckerregulation zu beeinflussen, indem die Glykogenolyse und die Glukoseausschüttung als normale Reaktion auf

den Blutzuckerabfall gehemmt werden. Hieraus resultiert die Forderung zur zurückhaltenden Anwendung von Ganglienblockern bei Diabetikern.

Narkotika, wie das Thiopental, Halothan und Lachgas, haben kaum einen Einfluß auf den Glukosespiegel im Blut. Andere Narkotika, wie beispielsweise Äther und Zyklopropan, führen jedoch zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Die aufgezeigten, bei Diabetikern im prä-, intra- und postoperativen Verlauf auftretenden Probleme sind nur durch eine gute diagnostische Überwachung der Patienten zu verringern. Daraus resultiert die Forderung nach einer häufigen und kurzfristigen Blutzuckerbestimmung bei Diabetikern auch in einer chirurgischen Klinik. Durch den großen Anteil alter Patienten im chirurgischen Krankengut während der letzten 10 bis 20 Jahre ist auch die Häufung von Altersdiabetikern im chirurgischen Krankengut angestiegen.

Die Vielzahl von Blutzuckerbestimmungen und die in kurzen Zeitabständen vorzunehmenden Wiederholungsmessungen haben zur Entwicklung von Schnellmethoden für die Blutzuckerbestimmung geführt. Die Anwendung einer Schnellmethode setzt ihre exakte Kenntnis, die Kenntnis ihrer Fehlermöglichkeiten und die Sicherheit in der Handhabung einer solchen Methode voraus. Aus diesem Grunde sollte in der vorliegenden Untersuchung geprüft werden, inwieweit die Verwendung von Teststäbchen zur Blutzuckerbestimmung mit einem Reflektometer geeignet ist.

2. METHODIK

2.1 CHEMISCHE BESTIMMUNG DES BLUTZUCKERS

2.1.1 GOD-Perid-Methode

Die enzymatische Blutzuckerbestimmung führte ich nach der GOD-Perid-Methode (Fa. Boehringer, Mannheim) durch. Aus einem EDTA-Blutröhrchen pipettierte ich 0,1 ml Blut in ein Zentrifugenröhrchen mit 1,0 ml Uranylacetat. Nach zehnminütigem Zentrifugieren verwandte ich 0,1 ml Überstand für die Probe, die 10 Minuten inkubiert wurde. Gemessen wurde im Zeiss-Spektralphotometer bei der Wellenlänge 436 nm. Die Glukosekonzentration wurde nach der Formel

$$c = 100 \cdot \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \quad [mg/100\ ml]$$

berechnet. (E = Extinktion).

2.1.2 Blutzuckerbestimmung mit dem Beckmann-Glukose-Analyzer

Das Prinzip dieser Glukosebestimmungsmethode besteht darin, den Sauerstoffverbrauch während der enzymatischen Oxydation in Gegenwart von Glukose zu bestimmen. Die Abnahme der Sauerstoffkonzentration wird mit einem Sauerstoff-Sensor gemessen und über eine Elektronik zur Abnahmegeschwindigkeit des Sauerstoffs differenziert. Dieser Wert ist der Glukosekonzentration direkt proportional. Zur Bestimmung des Blutzuckers werden 10 µl Serum, die durch Zentrifugieren in einer Mikrozentrifuge ohne vorherige Enteiweißung gewonnen wurden,

in eine Enzymlösung der Meßkammer einpipettiert. Unmittelbar nach Ablauf der Reaktion ist die Konzentration der Glukose in mg% abzulesen.

2.1.3 Blutzuckerbestimmung mit dem Ames- bzw. Eyetone-Reflektometer.

Mit dem Reflektometer werden Farbänderungen eines Dextrostix-Stäbchens nach Kontamination desselben mit einem Bluttropfen gemessen. Die von der Reaktionszone dieses Teststäbchens reflektierte Lichtmenge ist von der Glukosekonzentration im Blut abhängig.

Die Eichung des Gerätes geschieht mit speziell hergestellten Eichstäbchen, die bei neueren Geräten 50 bzw. 400 mg% ergeben sollen. Zur Messung des Blutzuckers wird die gesamte Reaktionszone des Teststäbchens von einem großen Tropfen Kapillar- oder Venenblut bedeckt. Nach einer exakten Einwirkzeit von 60 sec. wird der Bluttropfen mit einem Wasserstrahl abgespült und die Reaktionszone kurz mit einem Fließpapier abgetrocknet. Nach Einbringen der Reaktionszone in das Reflektometer ist die Blutglukosekonzentration direkt ablesbar.

2.1.4 Blutzuckermessung mit dem Reflomat.

Das Prinzip der Blutzuckermessung mit dem Reflomat entspricht dem beim Ames angegebenen. Der Reflomat besitzt allerdings eine auswechselbare Meßskala. Für jede Teststreifenpackung wird von der Firma eine eigene Werteskala mitgeliefert, die bei Verwendung der Teststreifen ins Gerät eingesetzt wird. Dieses Gerät wird also immer wieder neu für einen Teststreifensatz geeicht. Dabei ist die Anzeige mit einem

Justierstreifen einzustellen. Der Bluttropfen wird nicht mit Wasser, sondern mit Watte vom Teststäbchen abgewischt.

2.2 GEWINNUNG DER BLUTPROBEN UND DEREN AUFARBEITUNG

2.2.1 Blutprobenentnahme bei stoffwechselgesunden Patienten und bei Diabetikern.

Die Blutentnahme erfolgte mittels einer Einmalkanüle durch Venenpunktion. Das venöse Blut wurde in einem EDTA-präparierten Röhrchen aufgefangen. Dabei achtete ich darauf, daß die Blutröhrchen vorsichtig geschwenkt wurden.

2.2.2 Glukosebelastung.

Zur Erzielung hoher Blutglukosespiegel wurden 100 - 500 ml einer 40 %igen Glukoselösung über einen zentralen Venenkatheter infundiert. Dabei war von Bedeutung, daß die Glukosemengen in ca. 30 min. infundiert wurden, um den Blutzuckerspiegel genügend anzuheben. Nach der Infusion wurden die Blutproben durch Punktion einer Vene gewonnen und in EDTA-präparierten Röhrchen aufgefangen.

2.2.3 Messung des Blutzuckers in verschiedenen Serumverdünnungen.

Um Blutzuckerkonzentrationen, die über den Meßbereich des Reflektometers hinausgehen, messen zu können, wurden verschiedene Verdünnungen der Blutproben angefertigt. Die durch Venenpunktion gewonnenen Blutproben wurden mit 0,9 %iger Na-

triumchloridlösung im Verhältnis 1/2 bis 1:11 verdünnt. Die verdünnten Proben wurden sowohl am Ames-Reflektometer als auch am Beckmann-Glukose-Analyzer und mit der GOD-Perid-Methode gemessen.

2.3 KOLLEKTIVE DER BLUTPROBEN

1. Es wurden Blutröhrchen mit folgenden Blutvolumina beschickt: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 und 3,0 ml, und zwar sowohl bei normoglykämischen als auch bei diabetischen Patienten. Von jeder Probe wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Zahl der stoffwechselgesunden Patienten betrug 23, die der Diabetiker 10.

2. Blutproben normoglykämischer und diabetischer Patienten wurden 0,5 Stunden, 1,5, 4,5 und 9,0 Stunden nach der Blutentnahme gemessen. Die Zahl der normoglykämischen Patienten betrug 15, die der Diabetiker 16. Der Blutzucker wurde sowohl nach der GOD-Perid-Methode als auch mit dem Glukose-Analyzer und mit dem Reflektometer gemessen.

3. Blutproben normoglykämischer und diabetischer Patienten wurden nach Verdünnung mit 0,9 %iger NaCl-Lösung (1:2-1:11) gemessen. Dabei wurden auch extrem hohe Blutzuckerwerte um 1000 mg% gemessen.

4. Blutproben normoglykämischer und diabetischer Patienten wurden mit verschiedenen Chargen der Teststäbchen gemessen.

5. Diabetische und normale Blutzucker wurden mit dem Reflomat-System gemessen und die Meßergebnisse mit denen des "Beckmann" und "Ames" verglichen.

2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Von den einzelnen Meßwerten wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) nach der Formel

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^{n} \cdot x \cdot i$$

x i = Einzelwert
n = Zahl der Einzelbestimmungen

berechnet.
Die Streuung des Kollektivs ($\pm$ s) ergab sich aus der Formel

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1}\left(\sum xi^2 - \bar{x}^2 - n\right)}$$

Für die weitere statistische Analyse der Ergebnisse wurde der STudent-t-Test und der t-Test für gepaarte Daten eingesetzt. Unterschiede zwischen den einzelnen Mittelwerten wurden als signifikant angesehen, wenn sich $p < 0{,}05$ ergab.

3. E R G E B N I S S E

3.1 LITERATURÜBERSICHT

3.1.1 Blutzuckerbestimmungen mit Teststreifen und deren Fehlerquellen.

3.1.1.1 Der Einfluß des Hämatokrit.

KUTTER (1973) untersuchte bei 93 Patienten die Abhängigkeit der Blutzuckerbestimmung vom Hämatokrit der Patienten. Dabei fand er eine deutliche Abhängigkeit beider Größen. Vergleichende Blutzuckerbestimmungen mit der o-Toluidin-Methode und dem Ames-Reflektometer ergaben eine deutliche Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch eine Erniedrigung des Hämatokrit. Die Erniedrigung des Hämatokrit auf Wert um 30 Vol% ergab beim Ames-Reflektometer einen um 20 % zu hoch liegenden Wert

gegenüber der Vergleichsquote. Die Erhöhung des Hämatokrit führte zu einer Verminderung des mit dem Ames-Reflektometer gemessenen Blutzuckerspiegels. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Meßergebnisse beim Vergleich beider Methoden in Abhängigkeit des Hämatokrit konnte KUTTER (1973) nicht geben.

HAWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) fanden bei ihren Untersuchungen an Säuglingen, die einen Hämatokrit zwischen 57 und 84 Vol% aufwiesen,unter Verwendung eines Reflektometer-Testes einen um 35 % tiefer liegenden Blutzuckerspiegel gegenüber Messungen mit der GOD-Methode.

Ein Vergleich der Ergebnisse von KUTTER (1973) mit denen von HAWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) ist nicht möglich. Die beim Neugeborenen zu beobachtende Polyglobulie mit Hämatokritwerten von weit über 55 Vol% ist beim Erwachsenen nicht zu beobachten. Insofern besteht kein Widerspruch in den mitgeteilten Ergebnissen der Autoren.

3.1.1.2 Der Einfluß der Teststäbchen auf die Blutzuckerbestimmung.

KUTTER (1973) fand bei seinen Untersuchungen erhebliche Schwankungen für Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von den verwendeten Teststäbchenchargen. Blutzuckerwerte in Höhe von 124 mg%,gemessen mit der o-Toluidin-Methode, zeigten bei Verwendung einer Teststäbchencharge Meßwerte zwischen 92 und 98 mg%, bei Verwendung einer zweiten Teststäbchencharge Meßwerte für den Blutzucker zwischen 80 und 86 mg%. Eine maximale Abweichung beider Bestimmungsmethoden wurde mit 51 mg% gemessen.

STRATMANN und HOFMANN (1973) fanden bei vergleichenden Untersuchungen zwischen Meßergebnissen mit der GOD-Perid-Methode und der Reflektometermessung in einem Blutzuckerbereich zwischen 60 und 360 mg% um 20 - 40 % tiefer liegende Werte für die Reflektometer-Messung. Sie führen die Ursache auf unterschiedliche Chargen der verwendeten Teststäbchen zurück. Die gleiche Feststellung traf SCHÜTZ (1973).

Aus diesen Ergebnissen muß gefolgert werden, daß für jede verwendete Charge von Teststäbchen eine exakte Kontrollmessung mit einer Vergleichsmethode zu erfolgen hat.

3.1.1.3 Technische Fehler bei der Blutzuckerbestimmung mit Teststäbchen.

Einwirkzeit des Bluttropfens auf das Teststäbchen.

HAWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) wiesen in ihren Untersuchungen auf die Bedeutung der Einhaltung der exakten Einwirkzeit des Bluttropfens auf das Teststäbchen hin. Zu lange Einwirkzeiten des Bluttropfens auf das Teststäbchen führten zu erhöhten Blutzuckerwerten, zu kurze Einwirkzeiten bedingten zu tiefe Blutzuckermeßwerte. Eine verlängerte oder verkürzte Einwirkzeit von einer Sekunde führte zu Abweichungen der Blutzuckerwerte um 1 mg%. Gleiche Feststellungen machten SCHÜTZ und MAUTE (1971). In Übereinstimmung mit HAWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) konnten sehr exakte, reproduzierbare Ergebnisse in der Blutzuckerbestimmung mit Teststäbchen dann erzielt werden, wenn gut eingeübtes Personal die Bestimmung durchführte. Ungeübtes Personal führte zu stark schwankenden Blutzuckermeßergebnissen.

Technik des Auftragens und Abspülens des Bluttropfens vom Teststäbchen.

HAWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) fordern eine vollständige Beschickung der Reaktionszone des Teststäbchens mit Blut, um Fehlbestimmungen vermeiden zu können. Größere Meßfehler wurden beobachtet, wenn die Reaktionszone der Teststreifen zu dünn oder nur unvollständig mit Blut bedeckt war. Wurde das Blut nach einer 60 sec. dauernden Einwirkzeit zu stark oder zu lange abgespült, so wurden zu tiefe Meßwerte erhalten. Andererseits mußte bei der Polyglobulie mit einem Hämatokrit von über 55 Vol% ein besonders gutes Abspülen des Teststreifens erfolgen. SCHERSTEN (1971) weist besonders auf die Bedeutung des gleichmäßigen Auftragens des Bluttropfens auf die Reaktionszone des Teststreifens hin. SCHÜTZ und MAUTE (1971) konnten zeigen, daß nur durch vollständiges Bedecken der Reaktionszone des Teststreifens gute Meßergebnisse zu erzielen sind; eine Eintrocknung am Rande der Reaktionszone muß ausgeschlossen werden. Das Abspülen des Bluttropfens von der Reaktionszone soll mit einem scharfen, nicht zu stark einwirkenden Wasserstrahl erfolgen, um Schwankungen der Meßergebnisse zu vermeiden. Schnelles und intensives, jedoch nicht zu starkes Abspülen des Bluttropfens führt in der Regel zu konstanten Meßergebnissen mit den Teststäbchen. Diese Untersuchungen zeigen, daß der systematische Fehler durch geübte Laborkräfte relativ klein gehalten werden kann.

Eichung des Gerätes.

KUTTER (1973) weist auf den besonderen Wert einer exakten Eichung der Reflektometer hin. Sechs verwendete Geräte zeigten im Meßbereich über 180 mg% keine brauchbaren Werte. Er fordert statt der Ein-Punkt-Eichung bei 110 mg% mehrere Eich-

Punkt-Werte. KATTERMANN und SCHLAEGER (1971) führen die um 30 - 40 mg% zu tief gemessenen Blutzuckerwerte mit dem Reflektometer auf die Ein-Punkt-Eichung zurück. Auch JUNKER und DITZEL (1972) führen die Ein-Punkt-Eichung als Grund für starke Abweichungen der Meßergebnisse an. Von sechs durch sie geprüften Geräten wiesen nur fünf im Bereich über 180 mg% verläßliche Resultate auf. Doppelbestimmungen des Blutzuckers mit dem Reflektometer im Bereich unter 180 mg% wiesen eine Abweichung von nur 5 mg% auf, im Bereich über 180 mg% wurde eine Abweichung von 13 mg% beobachtet.

SCHÜTZ und MAUTE (1972) kommen aufgrund ihrer Untersuchungen mit intakten, nicht beschädigten Eichstäbchen zu der Feststellung, daß wiederholte Eichvorgänge das gleiche Ergebnis liefern müssen und aus einem Abweichen des Eichwertes auf inkonstante Stromverhältnisse bzw. Gerätestörungen geschlossen werden muß.

BALAZS, BRADSHAW und WELBORN (1970) fordern aufgrund ihrer Untersuchungen mit dem Reflektometer außer dem Eichteststäbchen für 110 mg% ein Eichstäbchen für den Bereich von 10 - 80 mg% und ein weiteres für den Meßbereich von 180 - 1000 mg%. Störungen des Gerätes im hohen Meßbereich wurden durch das Teststäbchen für 110 mg% nicht aufgedeckt.

LEVKOFF und Mitarb. (1971) fanden durch ihre Untersuchungen mit dem Reflektometer bei der Messung von Hypoglykämien im Neugeborenenalter besser reproduzierbare und verläßliche Werte, wenn die Eichung des Reflektometers mit dem 110 mg%-Teststäbchen auf 140 mg% erfolgte.

3.1.2 Vergleich zwischen dem Reflektometer und anderen Blutzuckermeßmethoden.

MAZZAFERRI und Mitarb. (1970) kommen zu dem Ergebnis, daß eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Blutzuckermeßmethoden des "Ames" und den Werten nach der Ferricyanid-Methode im Autoanalyzer besteht. Lediglich im hohen Meßbereich lag der "Ames" etwas tiefer und im tiefen Meßbereich etwas höher als die Werte nach der Ferricyanid-Methode. Die Meßgenauigkeit des "Ames" wird als so genau beschrieben, daß er auch für orale Glukose-Tests geeignet ist.

POZNANSKI und Mitarb. (1972) weisen darauf hin, daß der Korrelationskoeffizient zwischen "Ames"-Werten und Werten nach der GOD-Perid-Methode im Bereich von 10 - 60 mg% nur r=0,25 beträgt, während im Bereich zwischen 50 und 600 mg% ein Korrelationskoeffizient von r = 0,95 ermittelt wurde. Für den letzteren Korrelationskoeffizienten ist zu beachten, daß sich zu hohe und zu tiefe Werte gegenseitig aufheben.

Zu einem wesentlich besseren Urteil über den "Ames" kommen JARRETT, KEEN und HARDWICK (1970), die als Vergleichsmethode die Blutzuckerbestimmung mit Ferricyanid im Autoanalyzer wählten. So unterschieden sich bei 48 Doppelbestimmungen des Blutzuckers mit dem "Ames" nur 11 um mehr als 10 mg%. Die Korrelation zwischen dem Reflektometer und dem Autoanalyzer beträgt r = 0,98. Die Autoren halten das Reflektometer für geeignet, in Diabetes-Kliniken eingesetzt zu werden.

Die Verwendbarkeit des "Ames" wird von FORMAN, GRAYSON und SLONICKI (1972) etwas eingeschränkt. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß die reflektometrisch gemessenen Blutzuckerwerte über 180 mg% leicht nach oben abweichen. Somit soll der "Ames" nur in Notfällen und in Nachtlabors zum Einsatz kommen.

HARDY (1971) verglich das Reflektometer mit der o-Toluidin-Blutzuckerbestimmungsmethode. Sie schränkt die Verwendbarkeit des Reflektometers auf die Differentialdiagnose des Komas und auf Screening-Tests ein.

3.1.3 Vergleich verschiedener enzymatischer Blutzuckerbestimmungsmethoden.

3.1.3.1 Genauigkeit des "Beckmann-Glukose-Analyzers."

In systematischen Untersuchungen zur Meßgenauigkeit mit dem Glukose-Analyzer fand ENGEL (1971) in dem Bereich von 82 - 300 mg% eine sehr gute Präzision (Variationskoeffizient unter 2 %). Bei der Messung von Blutzuckerspiegeln in der Höhe von 20 mg% waren größere Abweichungen der Einzelwerte aufgetreten (Variationskoeffizient 6 %). Die Wiederauffindungsrate für Glukose betrug immerhin 93 - 95,7 %.

Im Blutzuckerbereich bis 400 mg% gibt die Firma selbst (Beckman-Firmenbericht 1969) eine sehr gute Meßgenauigkeit an (Variationskoeffizient unter $\pm$ 2 %).

Der Beckmann-Glukose-Analyzer zeichnet sich durch eine schnelle Bedienungsweise, große Exaktheit und Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse aus. Dadurch ist er besonders dort hoch einzuschätzen, wo eine Schnellbestimmung mit großer Genauigkeit in der Diagnostik und Therapie von Bedeutung ist.

3.1.3.2 Genauigkeit der Blutzuckerbestimmung mit Hexokinase-Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase.

Die Eichkurven für die Glukosebestimmung nach dieser Methode laufen exakt durch den Nullpunkt (BARTHELMAI, 1969).

BARTHELMAI (1969) konnte weiterhin zeigen, daß diese Methode besonders gut substratspezifisch ist und keinen Störungen durch Bilirubin oder Medikamentenzusatz unterliegt. Der Meßfehler im Bereich von 50 - 300 mg% war bei 50 Bestimmungen kleiner als ± 1,0 %. Auch in der Routinemessung zeigte sich der Meßfehler als ausgesprochen gering; hier betrug er ± 3,0%.

FÖRSTER und HASLBECK (1972) unterstrichen die hohe Spezifität dieser Blutzuckerbestimmungsmethode. Im Vergleich zu anderen Bestimmungsmethoden, der o-Toluidin-Hagedorn-Jensen- und GOD-Perid-Methode,wurden mit der Hexokinase-Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode die höchsten Glukosespiegel gemessen. Bei exakter Einhaltung der vorgegebenen Methode sind allerdings Störungen durch Verunreinigungen in der Testsubstanz möglich. Dabei spielt die Verunreinigung durch Glukonsäure-6-Phosphat-Dehydrogenase eine wesentliche Rolle.

Auch BACHMANN und DOMINICK (1971) heben die besonderen Vorteile dieser Bestimmungsmethode hervor. Sie weisen auf die geringe Streubreite dieser Bestimmungsmethode hin. So konnten sie bei Blutzuckerbestimmungen an 53 Müttern und 53 Neugeborenen die geringsten Abweichungen gemessener Glukosespiegel nachweisen. Bei der Bestimmung des Blutzuckers im arteriellen Blut des Kindes fanden sie einen Mittelwert von 94,9 mg% ± 14,5 mg%. Bei der Verwendung der GOD-Methode fanden sie dagegen einen Mittelwert von nur 69,8 ± 18,8 mg%. Insbesondere heben BACHMANN und DOMINICK (1971) die geringe Anfälligkeit bei der Blutzuckerbestimmung mit der Hexokinase-Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode durch Oxydation anderer Zucker, Verunreinigungen des Enzyms und der Störsubstanz im Blut, wie Glutathion, Harnsäure, Ascorbinsäure und Bilirubin, hin. Der besondere Wert bei der Beurteilung einer Hypoglykämie im Neugeborenenalter durch diese Methode wird hervorgehoben.

3.1.3.3 Genauigkeit der Blutzuckermessung mit der GOD-Methode.

BARTHELMAI (1969) untersuchte den methodenspezifischen Fehler der Blutzuckermessung. Dabei fand er, daß die Leukofarbstoffe durch Sonnenlicht verändert werden können und die Blutzuckerbestimmung mit der GOD-Methode beeinflussen. Eichkurven für die Blutzuckerbestimmung liefen z.T. nicht mehr durch den Nullpunkt und verursachten dadurch z.T. erhebliche Fehler. Bei 50 Blutzuckerbestimmungen im Bereich zwischen 50 und 300 mg% fand er für die GOD-Methode einen Fehler um ± 10 %, verglichen mit der Hexokinase-Methode und der Hagedorn-Jensen-Bestimmungsmethode.

DEUSER und SITZMANN (1972) untersuchten Blutzuckerspiegel bei 73 gesunden Kindern und 34 Kindern mit einem Diabetes mellitus. Sie fanden für die GOD-Perid-Methode deutlich tiefere Werte als bei der Verwendung der GOD-POD-Methode. Die GOD-Perid-Methode erwies sich dabei als eine relative Schnellmethode. Hier war eine nur 20 Minuten andauernde Inkubationszeit erforderlich. Als weiteren Vorteil sahen diese Autoren die Tatsache an, daß die Reagenzien für die GOD-Perid-Methode als haltbare Trockensubstanzen geliefert werden. Störgrössen bei dieser Bestimmungsmethode fanden sie durch Bilirubin, Glutathion, Harnsäure, Kreatinin und Ascorbinsäure. Alle diese Substanzen führten zu einem linearen Abfall der Extinktion.

BÜRGI und Mitarb. (1967) untersuchten die Zuverlässigkeit der GOD-POD-Methode mit und ohne Enteiweißung. Die Enteiweißung führte dabei zu deutlichen Fehlerquellen, bedingt durch fehlendes Glutathion, welches mit POD reagiert. Durch Wegfall des Enteiweißungsschrittes kam es zu einer Erhöhung des Blutzuckerwertes um 5 %.

CHRISTENSEN (1967) wies für die GOD-Methode eine Wiederauffindungsrate an Glukose in Höhe von 96 - 102 % nach. Als eine

optimale Enzymkonzentration bei der Verwendung der GOD-POD-Methode zeigte CHRISTENSEN (1967) folgende Zusammensetzung: 35 mg GOD, 1,5 mg POD, 100 ml Phosphatpuffer und o-Dianisidin.

BACHMANN und DOMINICK (1971) zeigten an Untersuchungen bei Neugeborenen im hypoglykämischen Bereich einen deutlichen Einfluß durch die Enteiweißung bei Verwendung der GOD-Methode. Die Werte waren nach der Enteiweißung mit Uranylazetat sehr viel verläßlicher als bei der Enteiweißung mit Perchlorsäure. Unter 53 Neugeborenen wurde nach der GOD-Methode und der Chlorsäureenteiweißung in sieben Fällen fälschlicherweise ein Blutzuckerwert unter 30 mg% bestimmt. Bei der Enteiweissung mit Uranylazetat wurde dagegen nur in zwei Fällen fälschlicherweise ein Blutzuckerwert unter 30 mg% gemessen. Daraus folgen die Autoren, daß bei niedrigen Blutzuckerwerten die GOD-Methode nur dann tolerabel ist, wenn die Enteiweißung mit Uranylazetat erfolgt. BÜRGI, RICHTERICH und MITTELHOLZER (1967) weisen darauf hin, daß durch die Enteiweißung der Blutzuckerwert um 5 % höher liegt als bei Verwendung der Direktmethoden, bei denen nicht enteiweißt wird.

OVERFIELD, SAVORY und HEINTGES (1972) zeigen, daß die Blutzuckerwerte ständig absinken, wenn die Blutproben bei Raumtemperatur stehen bleiben. Nach vier Stunden sinkt der Blutzuckerspiegel um ca. 40 %. Das kann durch Zusatz von NaF zur Blutprobe verhindert werden.

Die GOD-POD-Methode wurde von MEITES und SANIEL-BANREY (1973) zu einer Ultramikro-Methode modifiziert, bei der mit vierfachen Enzymkonzentrationen gearbeitet wurde. Dabei wurde der Blutzuckerwert kaum durch Ascorbinsäure, Bilirubin und Harnsäure verfälscht. Die Präzision der Methode war gut.

HÄRTEL und Mitarb. (1968) zeigen, daß es bei der GOD-POD-Methode wichtig ist, daß die Testsubstanzen frisch sind, was am besten durch eine Aufbewahrung im Kühlschrank erreicht wird. Die Peroxidase kann durch Jodid-Vanadat ersetzt werden, was jedoch keine besseren Meßwerte als mit Peroxidase ergibt.

BERNT und BERGMEYER (1967) unterstrichen für die GOD-POD-Methode und o-Toluidin-Methode eine gute Richtigkeit und Präzision. Abweichungen fanden sie für beide Methoden nur um 2,0 - 2,2 %.

Auf die besondere Störmöglichkeit in der Blutzuckerbestimmung mit der GOD-Methode weisen FÖRSTER und HASLBECK (1972) hin. Sie fanden eine deutliche Beeinflussung durch Harnsäure.

LOTZE und Mitarb. (1973) fanden beim Vergleich der GOD-POD-Methode und der o-Toluidin-Methode für die Blutzuckerbestimmung in der Routine eine gute Zuverlässigkeit. Die methodenspezifischen Unterschiede haben für die klinische Routine keine Bedeutung.

3.1.3.4 Genauigkeit der Blutzuckermessung nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN und nach der Methode von CRECELIUS-SEIFERT.

BARTHELMAI (1969) fand bei seinen Untersuchungen, daß die HAGEDORN-JENSEN-Reduktionsmethode für Glukose unspezifisch ist; denn neben der Glukose werden andere Substanzen reduziert. Diese sog. "Restreduktion" beträgt 8 - 38 %. Daraus resultiert ein Fehler in der Glukosebestimmung nach HAGEDORN-JENSEN von $\pm$ 6 %.

FÖRSTER und HASLBECK (1972) fanden eine "Restreduktion" bei der Benutzung der HAGEDORN-JENSEN-Methode von 10 - 20 mg%. Während BARTHELMAI (1969) bei der Glukosebestimmung nach HAGEDORN-JENSEN zu hohe Werte fand, fanden FÖRSTER und HASLBECK

(1972) zu niedrige Werte im Vergleich zur Glukosebestimmung nach dem Hexokinase-Verfahren.

NOWACK, NEUMANN und WEISS (1965) gingen der Frage nach, welche Substanzen für die "Restreduktion" verantwortlich sind. Sie fanden Glutathion, Kreatinin, Kreatin, Ascorbinsäure, Aminosäure, Harnsäure, Glukuronsäure, Glycerinaldehyd, Formaldehyd und Antibiotika als Substanzen , die die Blutzuckermessung nach der HAGEDORN-JENSEN-Methode und CRECELIUS-SEIFERT-Methode beeinflussen. Unter Einschluß dieser Restreduktion wurde der Normal-Nüchternblutzuckerwert nach den Reduktionsmethoden zwischen 70 - 120 mg% Blutzucker bestimmt. In mehreren Versuchsreihen konnten diese Autoren nachweisen, daß durchschnittliche Fehler, relative Fehler und Standardabweichung bei der Messung des Blutzuckers nach den Reduktionsmethoden höher waren, als bei der Messung mit enzymatischen Methoden.

3.1.3.5 Genauigkeit der Blutzuckermessung nach der o-Toluidin-Methode.

HENKEL und DELBRÜCK (1968) untersuchten die Genauigkeit der o-Toluidin-Eisessigmethode. Der Hexokinase-Zwischenferment-Test wurde als Vergleichsmethode herangezogen. In einer Untersuchungsreihe von 118 Doppelbestimmungen fand sich ein Korrelationskoeffizient von 0,99483 für diese Methoden. Die Standard-Abweichung dieser Blutzuckerbestimmung nach der o-Toluidin-Methode betrug $\pm$ 2,04, der Variationskoeffizient betrug 1,05 %. Diese Autoren bescheinigen der o-Toluidin-Blutzuckermessung Wirtschaftlichkeit und heben sie als Methode der Wahl hervor.

HÄRTEL, HELGER und LANG (1969) benutzten die o-Toluidin-Methode zur Blutzuckerbestimmung, wobei Eisessig durch Äthylenglukolmonomethyläther ausgetauscht wurde. Beim Vergleich der beiden o-Toluidin-Methoden zur Bestimmung von Blutzuckerwerten wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,995 ermittelt. Die o-Toluidin-Methode ohne Eisessig bot dabei besondere Vorteile. Geruchsbelästigung durch Eisessig trat nicht auf, die Farbausbeute war sehr viel größer. Vergleichsuntersuchungen mit anderen Methoden zeigten, daß die Blutzuckermessung mit der o-Toluidin-Methode sehr gute vergleichbare Ergebnisse liefert.

LOTZE und Mitarb. (1973) verglichen die Blutzuckermeßergebnisse nach der o-Toluidin-Methode mit den Ergebnissen nach der GOD- und POD-Methode. Die maximale Differenz der erhaltenen Ergebnisse von beiden Methoden betrug 10 mg%. Während tiefe Blutzuckerwerte nach der o-Toluidin-Methode etwas höher lagen, wurde bei hohen Blutzuckerwerten nach der GOD-POD-Methode ein erhöhter Wert gemessen. Für Routineuntersuchungen spielen diese geringen Meßwertunterschiede keine Rolle.

3.1.3.6 Genauigkeit der Blutzuckermessung nach der Dextrostix-Methode.

MARKS und DAWSON (1965) untersuchten die Genauigkeit dieser halbquantitativen Blutzuckerbestimmungsmethode. Bei den Blutzuckerspiegeln zwischen 40 und 200 mg% fand sich in 73 % von 356 Bestimmungen ein Fehler, der kleiner als 20 mg% war. Bei 27 % der 356 Bestimmungen wurden größere Fehler, vorwiegend zu hohe als zu tiefe Fehler, gemessen. Bei Blutzuckerwerten im Bereich unter 40 mg% wurde in der Regel die Schätzung richtig vorgenommen. Andererseits zeigte sich eindeutig, daß bei Blutzuckerwerten über 200 mg% häufig eine Unterschätzung der Konzentration erfolgte. Eine starke Ab-

hängigkeit der Meßergebnisse wurde in Abhängigkeit von dem Untersucher festgestellt. Als Screening-Test zur Differenzierung zwischen Normo-, Hypo- und Hyperglykämie wird die Dextrostix-Methode für geeignet angesehen. Besonders wird der Wert zur schnellen Erfassung einer Hypoglykämie der Neugeborenen aufgezeigt. Gleiche Ergebnisse erzielten BRAAKER und DUBACH (1965). Auch FÖRSTER, MEHNERT und ZILBAUER (1966) schließen sich der Feststellung an, daß Dextrostix zur orientierenden Schnelldiagnostik geeignet sind. Sie betonen, daß in hypoglykämischen Zuständen häufig zu tiefe Werte abgelesen werden, andererseits bei hyperglykämischen Zuständen zu hohe Werte abgelesen werden. Insbesondere spielt die Erfahrung der untersuchenden Personen eine große Rolle für die Exaktheit dieser Methode. COHEN, LEGG und BIRD (1964) heben für die Benutzung der Dextrostix-Methode die Erfahrung des Untersuchers sowie die Notwendigkeit zur exakten Einhaltung einer Inkubationszeit des Dextrostix-Stäbchens mit dem Bluttropfen hervor. Trotz der Schwankungsbreiten der Meßergebnisse für Blutzuckerbestimmungen nach der Dextrostix-Methode im tiefen und hohen Blutzuckerbereich betonen RENNIE, REEN und SOUTHON (1964) die Bedeutung für eine orientierende Schnelluntersuchung. KUTTER (1967) fand bei Blutzuckerwerten über 150 mg% wie die Vorautoren häufig Überschätzungen. Um Blutzuckerwerte bei Blutzuckerspiegeln über 200 mg% noch differenzieren zu können, reduzierte KUTTER (1967) die Kontaktzeit des Bluttropfens mit dem Dextrostix-Stäbchen auf 15 Sekunden und multiplizierte den abgelesenen Blutzuckerwert mit 4. Dabei fand er einen Streubereich der Meßergebnisse von $\pm$ 20 %. Er kommt zu dem Schluß, daß durch dieses Verfahren brauchbare Meßergebnisse bei diabetischem Koma bis zu Blutzuckerspiegeln von 800 mg% zu erhalten sind. ROCK und GERENDE (1966) fanden bei ihren Untersuchungen an Blutproben mit einer Blutzuckerkonzentration von

100 mg%, daß die Dextrostix-Bestimmung Werte zwischen 43 und 168 mg% ergab. Diese Autoren lehnen die Dextrostix-Bestimmung als Screening-Test ab, auch für die orientierende Untersuchung von Notfällen. KEMBALL und BLOOM (1965) lehnten die Bestimmung des Blutzuckers mit Dextrostix ab. Sie fanden in 40 % der Messungen falsche Ergebnisse. BÜRGI und Mitarb. (1966) fanden bei der Blutzuckerbestimmung mit Dextrostix-Stäbchen nur in hohen Blutzuckerkonzentrationen ausreichend orientierende Ergebnisse. Sie kommen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß Dextrostix in der Routine und im Screening-Test nicht als geeignet erscheint. MAC KAY, GORDON und NEILSON (1965) sowie BECKETT und COOK (1965) und ALBERTI (1965) lehnen wegen der großen Schwankung der gemessenen Blutzuckerwerte mit dem Dextrostix diese Methode für die Routine, als Screening-Test und letztlich auch in der Notfallorientierung ab. MAC KAY, GORDON und NEILSON (1965) zeigten die große Schwankungsbreite der Blutzuckermessung durch einzelne Untersucher auf. Während ein Untersucher nur in 34,8 % richtige Werte erhielt, erhielt ein zweiter Untersucher in 65,7 % richtige Blutzuckermeßergebnisse.

3.1.3.7 Meßgenauigkeit des Hämo-Glukotests und mit dem Reflomat.

OTTO, HALLE und THUM (1968) prüften diese Glukose-Teststreifen an 928 Proben mit Doppelbestimmungen. Bis zu einem Blutzuckerspiegel von 300 mg% ergaben sich recht gute Ergebnisse im Vergleich mit der Blutzuckerbestimmung nach der Hexokinase-Methode. Auffallend war jedoch, daß eine sichere Abgrenzung zwischen Hypo- und Normoglykämie nicht möglich war. Beim Vergleich der Dextrostix-Methode mit der Glukotest-Methode zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der Meßergebnisse für Blutzuckerspiegel zwischen 60 und 180 mg%. Unter einem

Blutzuckerspiegel von 60 mg% waren die Meßergebnisse mit dem Dextrostix- genauer als mit dem Hämo-Glukotest-Stäbchen, bei Blutzuckerwerten über 180 mg% zeigten die Hämo-Glukotest-Stäbchen bessere Ergebnisse. Diese Autoren empfehlen deshalb die Hämo-Glukotest-Stäbchen nur zur orientierenden Untersuchung im Koma und in Notfallsituationen. Bei weiteren Vergleichsuntersuchungen kamen HOFFMANN und DAWEKE (1970) ebenfalls zu der FEststellung, daß die Verwendung von Dextrostix- und Hämoglukotest-Stäbchen aufgrund großer Schwankungsbreiten der Meßergebnisse nicht anzuraten ist. Bei großen Schwankungen der Meßergebnisse in beiden Methoden konnten sie eine geringgradig bessere Zuverlässigkeit für die Hämo-Glukotest-Stäbchen feststellen.

Eine wesentliche Verbesserung der Blutzuckerschnellmessung stellt das Reflotest-System, das aus Reflotest-Teststreifen und dem Reflomat besteht, dar. SOMMER und HERBINGER (1975) berichten, daß eine sehr gute Korrelation zwischen den Blutzuckerwerten nach der GOD-Perid-Methode und denen, die mit dem Reflomat gemessen wurden, besteht (r = 0,993 für Serum und r = 0,983 bei Vollblut).

Der Variationskoeffizient des Reflotest-Systems lag im Testbereich zwischen 100 und 200 mg% bei nur 1 - 2 %. Das Gerät soll nicht nur für Notfallsituationen, sondern auch für die tägliche Routine geeignet sein.

3.2 EIGENE ERGEBNISSE

3.2.1 Blutprobenvolumina.

Die entnommene Menge venösen Blutes, welches in einem EDTA-präparierten Röhrchen aufgefangen wurde, spielt für die Blutzuckerbestimmung keine Rolle. Dies zeigt die Tab. 1. Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, konnten bei Doppelbestimmungen der einzelnen Blutproben sehr gut reproduzierbare Meßergeb-

Entnommene Blutmenge (ml)	Probe	stoffwechselgesunde Patienten			Diabetiker		
		n	$\bar{x}$	$\pm$ s	n	$\bar{x}$	$\pm$ s
0,5	1.	23	77	13	10	189	54
	2.		79	13		195	61
1,0	1.	23	81	11	10	208	62
	2.		83	14		209	62
1,5	1.	23	82	11	10	208	62
	2.		83	13		206	66
2,0	1.	23	81	15	10	197	65
	2.		81	16		203	61
2,5	1.	23	82	16	10	199	61
	2.		82	12		201	62
3,0	1.	23	81	11	10	204	60
	2.		83	14		196	52

Tab. 1: Abhängigkeit der Blutzuckerbestimmung (mg%) von dem entnommenen Blutvolumen. Die Bestimmungen erfolgten als Doppelmessung (1. und 2. Probe) mit der GOD-Perid-Methode.
Blutvolumina: 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 und 3,0 ml.
Angegeben sind die Anzahl der untersuchten Patientenblutproben (n), die Mittelwerte des Kollektivs ($\bar{x}$) und die Streuung des Kollektivs ($\pm$ s).

nisse bei stoffwechselgesunden und diabetischen Patienten erzielt werden. Erwartungsgemäß ist die absolute und relative Streuung im diabetischen Bereich höher als im normoglykämischen Bereich.

3.2.2 Dauer der Blutprobenaufbewahrung.

Betrachten wir die Meßergebnisse für den Blutzuckerspiegel, welche 0,5 und 1,5 Stunden nach der Entnahme venösen Blutes erzielt wurden, können wir keine Veränderungen nachweisen. Anders verhalten sich die Meßergebnisse, welche 4,5 Stunden nach der Blutentnahme erzielt wurden.4,5 Stunden nach der Entnahme venösen Blutes betrugen die gemessenen Blutzukkerspiegel nur noch 84 % des Blutzuckerspiegels, der nach 0,5 Stunden mit den beiden ersten Methoden (Z und B) erhalten wurde. Mit dem Ames-Reflektometer konnten nur noch 72 % des nach 0,5 Stunden gemessenen Blutzuckerspiegels erhalten werden. Weitere 4,5 Stunden später, nämlich 9 Stunden nach der Entnahme venösen Blutes, konnten nur noch 50 % der Blutzuckerspiegel gemessen werden, die sich nach 0,5 Stunden fanden. In Abhängigkeit von den einzelnen Methoden fanden sich nach 9,0 Stunden 49 % (Z), 53 % (B) bzw. 41 % (A) des nach 0,5 Stunden gemessenen Wertes.(Tab. 2 a).

Bei diabetischen Patienten waren die nach 0,5 bzw. 1,5 Stunden gemessenen Blutzuckerspiegel nahezu identisch. Ein signifikanter Abfall fand sich allerdings, wenn die venöse Blutprobe 4,5 Stunden nach ihrer Entnahme zur Bestimmung verwendet wurde. Hier fand sich in Abhängigkeit der verwendeten Meßmethode ein Abfall auf 87 % (Z) bzw. auf 93 % (B) und auf 87 %(A). Wurden die Blutzuckerspiegel erst 9 Stunden nach der Entnahme des venösen Blutes bestimmt, so fanden sich Werte

	0,5 h			1,5 h			4,5 h			9,0 h		
Pat.	Z	B	A	Z	B	A	Z	B	A	Z	B	A
1.	79	103	-	69	93	68	64	75	48	41	53	35
2.	79	91	67	82	86	65	63	76	60	47	59	35
3.	86	110	72	86	102	80	65	89	62	51	67	40
4.	88	107	80	86	103	85	82	93	92	-	-	-
5.	83	103	85	83	106	72	69	89	65	38	59	36
6.	69	106	90	86	105	86	61	90	63	36	55	45
7.	63	86	85	65	81	55	61	72	50	34	44	30
8.	56	74	55	56	70	42	43	57	33	15	25	-
9.	45	68	55	52	63	45	41	55	33	14	24	-
10.	97	112	98	103	110	90	87	101	70	60	74	45
11.	93	103	90	97	98	81	73	90	68	47	57	40
12.	61	85	60	60	65	55	43	67	42	27	38	12
13.	72	75	62	57	69	59	55	64	37	29	43	21
14.	72	84	65	68	80	60	60	72	42	34	42	16
15.	69	93	80	70	83	67	61	73	52	33	44	21
n	15	15	14	15	15	15	15	15	15	14	14	12
$\bar{x}$	74	93	75	75	88	77	62	78	54	36	49	31
$\pm$ s	14	14	14	16	16	15	13	14	16	13	14	11

Tab. 2 a.

von 70 % (Z), 77 % (B) und 75 % (A) der nach 0,5 Stunden gemessenen Blutzuckerspiegel. Dieses Verhalten der Blutzuckermeßwerte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutzuckerbestimmung läßt sich aus den Abb. 1 a und 1 b ersehen. Beim Vergleich der erhaltenen Meßergebnisse 4,5 Stunden bzw. 9,0 Stunden nach der Blutentnahme gegenüber den Meßwerten, welche nach 0,5 Stunden erhalten wurden, wird Folgendes deutlich:
Der relative Abfall des Blutzuckerspiegels ist bei diabetischen Blutproben kleiner als bei normoglykämischen. Das geht auch deutlich aus der stärkeren negativen Stellung der Kurve von normoglykämischen Blutproben hervor. Der Abfall der Blutzuckerkonzentration erfolgt in beiden Darstellungen gleichmäßig linear, so daß es möglich erscheint, einen bereits abgefallenen Blutzuckerwert auf den ursprünglichen zurückzurechnen.

Der Vergleich der Einzelmeßwerte ergibt statistisch signifikante Unterschiede. Dabei ist der Abfall unabhängig von der verwendeten Meßmethode. Allerdings sind die zu den einzelnen Zeitpunkten erhaltenen Meßergebnisse in Abhängigkeit der verwendeten Meßmethode deutlich unterschiedlich, wobei die mit dem Glukose-Analyzer (B) erhaltenen Meßwerte über den Meßwerten der beiden anderen Methoden liegen (Tab 2 b).

	0,5 h			1,5 h			4,5 h			9,0 h		
Pat.	Z	B	A	Z	B	A	Z	B	A	Z	B	A
1.	139	140	155	129	149	145	133	148	146	119	131	108
2.	210	220	202	222	217	205	199	221	203	152	189	170
3.	113	119	140	104	114	120	96	105	99	57	82	62
4.	94	103	105	85	109	85	65	104	73	28	79	32
5.	123	145	123	123	134	140	130	130	130	120	114	122
6.	189	187	190	175	192	190	163	185	170	118	166	150
7.	80	73	63	63	70	55	49	55	35	-	24	-
8.	146	165	160	155	168	170	145	157	159	104	134	130
9.	143	163	170	158	159	155	123	139	135	90	112	108
10.	120	146	130	134	147	140	91	134	129	82	108	92
11.	270	279	280	235	265	290	234	265	250	211	232	240
12.	111	125	115	106	116	120	101	114	105	86	96	90
13.	118	127	130	112	119	100	85	112	97	57	83	62
14.	191	185	180	185	178	179	168	171	170	128	151	169
15.	107	125	120	117	118	110	104	112	92	75	87	69
16.	129	135	124	106	120	100	112	118	84	68	90	72
n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	16	15
$\bar{x}$	143	152	149	138	148	144	125	142	130	100	117	112
$\pm$ s	49	49	49	47	48	56	49	50	53	45	50	54

Tab. 2 b.

Tab. 2 a und 2 b:

Gemessene Blutzuckerspiegel stoffwechselgesunder (Tab. 2 a) und diabetischer Patienten (Tab. 2 b) in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Blutentnahme und der Blutzuckerbestimmung sowie von der Bestimmungsmethode (Z, B, A). Die Proben wurden 0,5, 1,5, 4,5, 9,0 Stunden bis zur Bestimmung in den EDTA-präparierten Röhrchen bei Raumtemperatur aufbewahrt. Angegeben sind die Anzahl der untersuchten Patientenproben, die Mittelwerte des Kollektivs ($\bar{x}$) sowie deren Streuung($\pm$ s).

Z = Zeiss-Spektral-Photometer mit GOD-Perid-Methode,
B = Beckmann-Glukose-Analyzer,
A = Ames-Reflektometer.

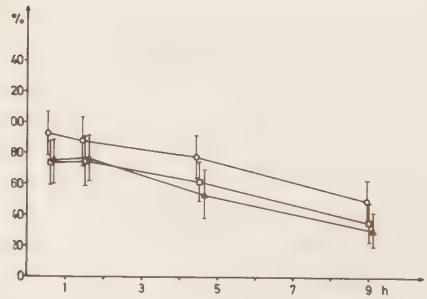

Abb. 1 a

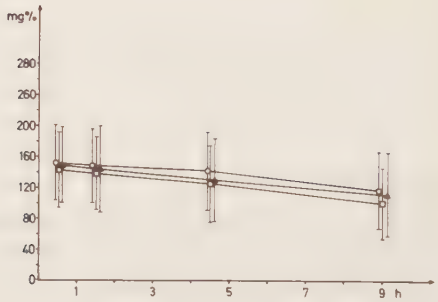

Abb. 1 b

Abb. 1:

Darstellung der Blutzuckermeßergebnisse bei stoffwechselgesunden Patienten (Abb. 1 a) und diabetischen Patienten (Abb. 1 b) in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Blutzuckerbestimmung nach der Entnahme venösen Blutes.

□ : GOD-Perid-Methode, Spektralphotometer Zeiss;
○ : Glukose-Analyzer, Beckmann;
▲ : Ames-Reflektometer.

Angegeben sind die Mittelwerte des Kollektivs sowie die Streuung des Kollektivs.

3.2.3 Blutprobenverdünnung.

Die Blutzuckermeßwerte von Patienten mit einer ausgeprägten Hyperglykämie sind in der Tab. 3 dargestellt. Die Messung derart hoher Blutzuckerspiegel ist mit den Dextrostix-Stäbchen unter Verwendung des Reflektometers nicht möglich. Deshalb wurden Blutverdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung in den Verhältnissen 1 : 2 - 1 : 11 durchgeführt. Wie die Tab. 3 zeigt, konnten ausreichend reproduzierbare Werte mit der GOD-Perid-Methode (Z) erhalten werden. Dgl. fanden

sich ausreichend reproduzierbare Werte unter Verwendung des Glukose-Analyzers (B). Auffallend ist bei der ersten Probe, daß die Streuung trotz des hohen Blutzuckerwertes bei der GOD-Perid-Methode nur ± 34 und beim Glukose-Analyzer nur ± 28 beträgt. Ähnlich günstig verhält sich die Streuung für die o.g. Geräte bei den weiteren Proben. Weiter fällt auf, daß die Blutzuckermeßwerte mit dem Ames-Reflektometer deutlich über den mit beiden anderen Methoden erhaltenen Meßergebnissen liegen. Beim Vergleich der mit dem Ames-Reflektometer erhaltenen Meßergebnisse (A) mit denen nach der GOD-Perid-Methode erhaltenen Meßergebnissen (Z) zeigt sich, daß das Ames-Reflektometer Blutzukkerspiegelmittelwerte zwischen 129 % (Probe 1) und 115 % (Probe 5) des Mittelwertes nach der GOD-Perid-Methode aufweist. Die beiden Quotienten A/Z und A/B zeigen, daß bei besonders hohen Blutzuckerwerten die Messung mit dem Ames-Reflektometer besonders erhöhte Werte zu liefern scheint. Mit einer größeren Verdünnung stark hyperglykämischer Blutproben ist eine bessere Korrelation der Einzelmeßwerte zu erzielen. So beträgt der Quotient A/Z bei der unverdünnten Probe 1,4, während er bei der Verdünnung von 1 : 11 einen Wert von 1,0 aufweist.

Auch die Tab. 4 a und 4 b zeigen, daß die Verdünnung von Blutproben hyperglykämischer Patienten mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1:2 bzw. 1:5 keine nennenswerte Beeinflussung der Blutzuckermeßergebnisse bewirkt. Dagegen fanden sich in Abhängigkeit der verwendeten Methode deutliche Unterschiede.

Probe	Verdünnung Blut:NaCl	Z	B	A	A/Z	A/B
	unverdünnt	940	900	-	-	-
1.	1 : 2	946	916	-	-	-
	1 : 3	927	906	-	-	-
	1 : 4	944	896	1240	1,3	1,4
	1 : 5	960	865	1300	1,4	1,5
	1 : 6	990	870	1320	1,3	1,5
	1 :11	1023	836	1100	1,1	1,3
	$\bar{x}$	961	884	1240		
	$\pm s$	34	28	99		
	unverdünnt	370	365	520	1,4	1,4
2.	1 : 2	366	390	530	1,4	1,4
	1 : 3	372	366	480	1,3	1,3
	1 : 4	376	352	415	1,1	1,2
	1 : 5	390	360	450	1,2	1,3
	1 : 6	426	366	468	1,1	1,3
	1 :11	418	451	462	1,0	1,0
	$\bar{x}$	388	379	475		
	$\pm s$	24	34	40		
	unverdünnt	335	330	430	1,3	1,3
3.	1 : 2	330	336	420	1,3	1,3
	1 : 3	336	279	444	1,3	1,6
	1 : 4	364	308	400	1,1	1,3
	1 : 5	380	310	175	1,0	1,2
	1 : 6	348	294	366	1,1	1,2
	1 :11	330	309	440	1,3	1,4
	$\bar{x}$	346	309	411		
	$\pm s$	19	20	31		

Probe	Verdünnung Blut:NaCl	Z	B	A	A/Z	A/B
	unverdünnt	360	362	490	1,4	1,4
4.	1 : 2	350	366	580	1,7	1,6
	1 : 3	369	390	450	1,2	1,2
	1 : 4	404	356	480	1,2	1,3
	1 : 5	425	365	450	1,1	1,2
	1 : 6	396	324	426	1,1	1,3
	1 :11	418	290	430	1,0	1,5
	$\bar{x}$	389	350	472		
	$\pm s$	29	33	53		
	unverdünnt	310	320	390	1,3	1,2
5.	1 : 2	302	322	400	1,3	1,2
	1 : 3	297	309	345	1,2	1,1
	1 : 4	328	292	340	1,0	1,2
	1 : 5	330	295	350	1,1	1,2
	1 : 6	318	288	360	1,1	1,3
	1 :11	275	298	308	1,1	1,0
	$\bar{x}$	309	303	356		
	$\pm s$	19	14	31		

Tab. 3: Blutzuckermeßwerte (mg%)bei hyperglykämischen Patienten ohne und mit Verdünnung des Blutes mit 0,9 %iger NaCl-Lösung. Die gemessenen Werte wurden entsprechend ihrer Verdünnung korrigiert. Aus den so erhaltenen Blutzuckerspiegeln wurden dann der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Streuung des Meßkollektivs ($\pm$ s) errechnet. Aus den mit den Meßmethoden erhaltenen Blutzuckermeßwerten wurden noch die Quotienten A/Z (Meßwert des Ames-Reflektometers/Meßwert mit dem Zeiss-Spektralphotometer) und A/B (Meßwert des Ames-Reflektometers/Meßwert mit dem Beckmann-Glukose-Analyzer) errechnet.
Z = Zeiss-Spektralphotometer mit GOD-Perid-Methode,
B = Beckmann-Glukose-Analyzer,
A = Ames-Reflektometer.

Verdünnung
mit 0,9%iger
NaCl-Lösung

	Probe	Z			Analyzer			B			A_I			A_{II}		
		n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$
unverdünnt	1 - 10	10	346	52	10	336	49	10	302	55	10	371	102	10	352	105
1 : 2	1 - 10	10	335	59	10	329	49	10	310	55	10	381	114	10	365	110
1 : 5	1 - 10	10	373	87	10	354	60	10	282	57	10	356	77	10	319	72

Tab. 4 a.

Verdünnung
mit 0,9%iger
NaCl-Lösung

	Probe	Z			Analyzer			B			A_I			A_{II}		
		n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$
unverdünnt	11 - 20	10	191	73	10	187	73	10	173	67	10	178	84	10	168	87
1 : 2	11 - 20	10	182	74	10	176	73	10	175	65	10	181	92	10	167	89
1 : 5	11 - 20	10	207	68	10	206	67	10	161	64	10	186	109	10	169	99

Tab. 4 b.

Tab. 4 a und 4 b:

Blutzuckerbestimmungen mit einer Hyperglykämie von über 300 mg% (Tab. 4 a) und einer geringen Hyperglykämie um 200 mg% (Tab.4 b) nach der GOD-Perid-Methode, gemessen am Zeiss-Spektralphotometer (Z) und am LKB-Photometer (Analyzer) sowie mit dem Beckmann-Glukose-Analyzer (B) und nach der reflektometrischen Methode (A_I = älteres Ames-Gerät) und A_{II} = Ames-eyetone). Die Blutproben wurden unterschiedlich stark verdünnt.

n = Anzahl der untersuchten Proben,
$\bar{x}$ = Mittelwert,
$\pm$ s = Streuung des Kollektivs.

Das ältere Ames-Gerät (A_I) lieferte Blutzuckerwerte, die mit steigender Verdünnung 107%, 114 % und 96 % des GOD-Perid-Wertes (Z) betrugen. Mit dem Ames-eyetone-Gerät (A_{II}) ergaben sich 102 %, 109 % und 86 % der GOD-Perid-Werte (Z) mit steigender Verdünnung (Tab. 4 a).

3.2.4 Teststäbchenchargen.

Bei der Blutzuckerbestimmung mit Dextrostix-Stäbchen und dem Ames-Reflektometer wurden Blutzuckerspiegel gemessen, die deutlich über den Werten lagen, welche mit dem Zeiss-Spektralphotometer bzw. mit dem Beckmann- Glukose-Analyzer erhalten wurden (Tab. 5 a und 5 b). Bei einem mittleren Blutzuckerspiegel aus 11 Proben ergab sich (Tab. 5 a) ein Blutzuckerspiegel von 162 bzw. 163 mg%.Mit dem Ames-Reflektometer A_I und A_{II} wurden dann Blutzuckerwerte gemessen, die 122 % bzw. 125 % des mit den beiden anderen Methoden erhaltenen Blutzuckerwertes ausmachten. Betrachten wir nun die Blutzuckermeßwerte unter Verwendung verschiedener Teststäbchenchargen (Charge 1 - 5) so fällt auf, daß mit den Chargen 2, 3, 4 und 5 annähernd gleich hohe Blutzuckerwerte erhalten wurden, mit der Charge 1 jedoch deutlich tiefere Werte. Die mit der Charge 1 erhaltenen Werte betrugen 122 % des Blutzuckerwertes, welcher beispielsweise mit der GOD-Perid-Methode und dem Zeiss-Spektralphotometer erhalten wurde. Die mit den übrigen Chargen erhaltenen Werte betrugen sogar 150 % des mit der GOD-Perid-Methode erhaltenen Meßwertes. Ein gleiches Meßergebnis konnte mit den verschiedenen Teststäbchenchargen bei Blutzuckerwerten über 200 mg% (Tab. 5 b) erhalten werden. Auch hier zeigt sich, daß die Charge 1 einen deutlich erhöhten Blutzuckerwert von 299 mg% gegenüber 233 mg% mit der GOD-Perid-Methode ergibt. Dieser Meßwert beträgt also 128 % des mit der GOD-Perid-Methode erhaltenen Blutzuckerspiegels. Wiederum zeigt sich, daß

die Chargen 2 - 5 annähernd gleich hohe Werte liefern, die sogar 150 % des mit der GOD-Perid-Methode erhaltenen Wertes ausmachen. Der Meßunterschied zwischen dem älteren Ames-Reflektometer und dem neueren Ames-eyetone-Gerät ist unbedeutend. So beträgt die größte Meßdifferenz nur 17 mg% (Tab. 5 b, A_I^1 bzw. A_{II}^2), was einer prozentualen Differenz von 4,8 % entspricht.

In den meisten Fällen beträgt die Differenz zwischen den beiden Ames-Geräten jedoch nur 6 mg% (Tab. 5 a) bzw. 9 mg% (Tab. 5 b).

3.2.5 Höhe des Blutzuckerspiegels.

In Tab. 6 sind Blutzuckermeßwerte mit drei verschiedenen Meßmethoden aufgezeigt. Bei stoffwechselgesunden Patienten konnten mit allen drei Methoden gleich gute Normwerte für den Blutzucker erzielt werden. Der absolute Meßunterschied von 3 mg% zwischen dem Reflomat-Wert einerseits und dem Ames- und Beckmann-Wert andererseits ist bei der vorliegenden Streuung unbedeutend. Bei Diabetikern zeigte sich, daß die mit dem Reflomat und dem Beckmann-Glukose-Analyzer erhaltenen Werte nicht wesentlich voneinander abweichen,die mit dem Ames-Reflektometer erhaltenen Meßwerte (Tab. 6b und 6 c) lagen jedoch mit 38 und 52 mg% um knapp 20 % über den mit dem Reflomat erhaltenen Meßwerten.

Z	B	A^1_I	A^1_{II}	A^2_I	A^2_{II}	A^3_I	A^3_{II}	A^4_I	A^4_{II}	A^5_I	A^5_{II}	Blutprobe
160	167	170	175	230	230	260	265	280	282	278	282	1
162	164	200	180	230	240	260	260	240	250	260	265	2
166	147	200	210	245	252	240	250	260	260	250	258	3
150	147	190	200	210	225	220	232	221	235	239	245	4
150	147	185	190	240	240	220	232	240	245	230	240	5
175	214	262	265	300	295	302	300	305	300	330	320	6
142	145	170	180	190	210	200	208	228	235	222	235	7
197	195	230	238	285	280	280	272	270	275	280	280	8
147	139	180	185	215	220	200	210	220	225	225	230	9
187	194	220	230	300	290	285	290	265	270	270	280	10
144	136	160	168	190	205	200	210	190	205	190	205	11
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	n
162	163	197	202	240	244	242	248	247	253	252	258	$\bar{x}$
18	26	30	31	40	31	37	32	33	28	37	32	$\pm$ s

Tab. 5 a.

Z	B	A^1_I	A^1_{II}	A^2_I	A^2_{II}	A^3_I	A^3_{II}	A^4_I	A^4_{II}	A^5_I	A^5_{II}	Blutprobe
225	310	350	310	370	340	370	350	380	340	390	370	12
250	248	310	300	375	355	350	340	355	360	360	355	13
246	240	290	290	360	350	350	345	340	340	340	338	14
227	242	285	288	358	350	350	352	360	342	360	348	15
216	215	260	260	320	305	320	285	318	300	322	312	16
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	n
233	251	299	290	357	340	348	334	351	336	354	345	$\bar{x}$
15	35	34	19	22	20	18	28	23	22	25	22	$\pm$ s

Tab. 5 b.

Tab. 5:

Blutzuckermeßwerte bei Diabetikern mit Blutzuckerspiegeln bis zu 200 mg% (Tab. 5 a) und über 200 mg% (Tab. 5 b). Angegeben sind die für jede Probe erhaltenen Meßwerte bei Messung mit folgenden Methoden:

Z = Zeiss-Spektralphotometer mit GOD-Perid-Methode;
B = Beckmann-Glukose-Analyzer;
A_I = Ames-Reflektometer;
A_{II} = Ames-eyetone-Reflektometer.

Bei der Messung mit den Reflektometern wurden Teststäbchen verschiedener Chargen (1 - 5) verwendet. Angegeben sind neben den einzelnen Meßwerten die Mittelwerte des Kollektivs ($\bar{x}$), die Streuung des Kollektivs ($\pm$ s) sowie die Anzahl der Proben (n) innerhalb eines Bereiches bis zu 200 mg% und über 200 mg% Blutzuckerkonzentration.

Tab. 6 a

Probe	R	A	B
1.	80	45	59
2.	97	90	92
3.	70	83	77
4.	93	92	88
5.	109	68	65
6.	79	72	88
7.	97	90	94
8.	80	65	76
9.	130	150	145
10.	130	145	132
11.	132	125	124
12.	60	58	60
13.	131	150	139
14.	120	135	133
n	14	14	14
$\bar{x}$	101	98	98
$\pm$ s	25	36	31

Tab. 6 b

Probe	R	A	B
1.	240	280	246
2.	153	168	150
3.	155	180	151
4.	230	300	251
5.	135	180	152
6.	138	180	151
7.	220	260	256
8.	220	250	233
9.	220	270	227
10.	225	260	241
11.	217	250	233
12.	230	270	246
13.	210	240	227
14.	167	220	190
15.	151	170	164
16.	215	242	231
17.	225	270	250
18.	195	260	228
19.	148	155	159
n	19	19	19
$\bar{x}$	194	232	210
$\pm$ s	37	45	41

Tab. 6 c

Probe	R	A	B
1.	305	360	356
2.	285	350	320
3.	280	340	314
4.	260	305	289
5.	235	295	270
6.	240	300	252
7.	240	280	255
8.	340	400	364
9.	285	360	322
10.	300	350	315
11.	265	320	278
12.	248	305	265
13.	245	290	255
14.	230	305	245
15.	240	290	248
16.	245	300	246
n	16	15	16
$\bar{x}$	265	317	287
$\pm$ s	31	28	40

Tab. 6: Blutzuckermeßwerte mit dem Reflomat (R), dem Ames-Reflektometer (A) und dem Beckmann-Glukose-Analyzer (B) bei Patienten. Angegeben sind die Einzelmeßwerte der Proben mit den 3 Meßmethoden, die Anzahl der untersuchten Proben (n), die Mittelwerte des Kollektivs ($\bar{x}$) und die Streuung des Kollektivs ($\pm$ s).
Tab. 6 a: stoffwechselgesunde Patienten,
Tab. 6 b und 6 c: Diabetiker.

4. DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen über die Messung des Blutzuckerspiegels zeigen, daß die heute zur Verfügung stehenden Meßmethoden zuverlässige und gut reproduzierbare Meßwerte liefern. Voraussetzung für exakte Meßergebnisse sind dabei:

1. Exakte Durchführung der Bestimmungsmethode,
2. Exakte Eichung der Geräte unter Einbeziehung von Standardlösungen,
3. Verwendung von Kontrollösungen.

Fehlermöglichkeiten ergeben sich vor allen Dingen dann, wenn verschiedene Methoden gleichzeitig zur Anwendung kommen und die Meßergebnisse bekannter Standardlösungen nicht aufeinander abgeglichen werden. Unterschiede im erhaltenen Meßergebnis bis zu 20 und 30 % sind dabei durchaus innerhalb einzelner Methoden zu verzeichnen.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß die Blutzuckermessung mit Dextrostix-Stäbchen und dem Ames-Reflektometer brauchbare Werte ermöglicht. Zum gleichenErgebnis kommen auch MAZZAFERRI und Mitarb. (1970), KATTERMANN und SCHLAEGER (1971), JARRETT, KEEN und HARDWICK (1970), SCHÜTZ und MAUTE (1972), BALAZS, BRADSHAW und WELBORN (1970), FORMAN, GRAYSON und SLONICKI (1972) sowie LEVKOFF und Mitarb. (1971). Von entscheidender Bedeutung ist die exakte technische Durchführung der Blutzuckerbestimmung mit den Teststäbchen. In Übereinstimmung mit HAWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) konnte auch ich zeigen, daß die Einhaltung einer exakten Einwirkzeit des Bluttropfens auf die Teststäbchen zu reproduzierbaren Meßwerten führt (s. Tab.2, 3, 4, 5, 6). Die Verkürzung bzw. die Verlängerung der Einwirkzeit des Blut-

tropfens führt dabei zu starken Abweichungen des Meßergebnisses, wobei eine verkürzte Einwirkzeit zu tiefe Blutzuckermeßwerte liefert, die verlängerte Einwirkzeit zu hohe Blutzuckerwerte verursacht. Auf diese Tatsache wiesen bereits SCHÜTZ und MAUTE (1970) in ihren Untersuchungen hin. Nicht nur die Einwirkzeit ist von Bedeutung für die Erzielung eines exakten Meßergebnisses mit den Teststäbchen, sondern auch die Handhabung beim Abspülen des Bluttropfens vom Teststäbchen und dessen Vorbereitung zur Messung. In Übereinstimmung mit HAWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) ist von einer exakten gleichmäßigen Abspülung die Exaktheit des Meßergebnisses abhängig. Unvollständig bedeckte Teststäbchen führen ebenfalls zu einer Verfälschung des Meßergebnisses, was wir in Übereinstimmung mit SCHERSTEN (1971) sowie SCHÜTZ und MAUTE (1971) aufzeigen können.

Die exakte Handhabung in der Technik des Auftragens des Bluttropfens auf das Teststäbchen, Einhaltung einer exakten Einwirkzeit und gleichmäßiges, schnelles, nicht zu starkes Abspülen des Bluttropfens liefern exakte Ergebnisse. Die Zweipunkteichung des Reflektometers stellt dabei eine Grundvoraussetzung dar. Wird die Eichung des Reflektometers unter Einbeziehung von Standardlösungen und den Meßergebnissen mit einer anderen Methode, beispielsweise der GOD-Perid-Methode, durchgeführt, so lassen sich recht gute Meßergebnisse mit dieser Schnellmethode erhalten.

Von ganz entscheidender Bedeutung für die Messung des Blutzuckerspiegels mit dem Reflektometer unter Verwendung von Teststäbchen ist die exakte Eineichung auf die einzelnen Teststäbchen, die in verschiedenen Chargennummern von den Firmen geliefert werden. Dies zeigt sich an unseren Untersuchungen in Tab. 5 a und 5 b. Hieraus muß gefolgert werden,

daß die exakte Überprüfung einzelner Teststäbchenchargen vor deren Verwendung zur Blutzuckermessung in der Klinik oder Praxis zu erfolgen hat. Bleibt eine solche exakte Überprüfung der einzelnen Teststäbchenchargen aus, so sind Abweichungen der Blutzuckermeßwerte bis zu 30 % zu erwarten, die u.U. noch größere Abweichungen ergeben können,was durch Überprüfung weiterer Teststäbchen abzuklären wäre. Auf die Bedeutung von möglichen Chargenunterschieden im Zusammenhang mit Meßfehlern des Reflektometers weisen auch KUTTER (1973), STRATMANN und HOFMANN (1973) sowie SCHÜTZ (1973) hin.

Interessant ist die Tatsache, daß die Verdünnung von Blutproben, welche eine hohe Blutzuckerkonzentration aufweisen, mit physiologischer Kochsalzlösung zu guten Meßergebnissen führt. Je größer die exakt vorgenommene Verdünnung ist und je mehr die Blutzuckerkonzentration in der Verdünnungsstufe dem Normwert um 100 mg% genähert wird, desto größer ist die Exaktheit der Blutzuckermessung mit dem Reflektometer im sehr hohen Blutzuckerbereich (s. Tab. 3). Hierin liegt ein Widerspruch zu den von KUTTER (1973), HARWORTH, DILLING und VAN WOERT (1972) gefundenen Abweichungen des Blutzuckermeßwertes mit den Teststäbchen bei Änderungen des Hämatokrits. Unsere Verdünnungsreihen venösen Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 11 zeigen keine Abhängigkeit des Blutzuckermeßwertes vom Verdünnungsverhältnis. Die erhaltenen und in Tab. 3 und 4 dargestellten Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß mit einer Verdünnung in den Normbereich des Blutzuckerspiegels exaktere Meßergebnisse mit dem Reflektometer zu erzielen sind als bei höheren Blutzuckerkonzentrationen. So konnte auch in der Tab. 2 a gezeigt werden, daß die Abweichung des Blutzuckermeßergebnisses bei stoffwechselgesunden Patienten unter Verwendung

des Teststäbchens nicht auftritt, allerdings bei hyperglykämischen Blutproben (Tab. 3) deutliche Abweichungen der Meßergebnisse zu verzeichnen waren.

Unsere Untersuchungen mit der Blutzuckerbestimmung aus venösen Blutproben, die 1 - 9 Stunden nach der Entnahme zur Messung kamen, zeigen, daß innerhalb der ersten 1 1/2 Stunden nach der Entnahme der Blutprobe keine Änderungen auftreten, die das Meßergebnis beeinflussen. Hieraus kann gefolgert werden, daß die üblicherweise in einer Klinik einzukalkulierende Zeit zwischen Blutentnahme und Bestimmungszeit im Labor keine Beeinflussung oder Beeinträchtigung der Meßergebnisse verursacht. Das neue Reflotest-System weist in Übereinstimmung mit SOMMER und HERBINGER (1975) im normoglykämischen und diabetischen Blutzuckerbereich eine gute Meßgenauigkeit auf (Tab. 6). Eine Einschränkung in der Verwendbarkeit erfährt das Reflotest-System dadurch, daß es nur für den Bereich von 50 bis 350 mg% vorgesehen ist.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Untersuchungen über die Blutzuckerbestimmung mit den Dextrostix-Teststäbchen und zur Messung benutzten Reflektometern zeigen, daß gute für die Diagnostik und Therapie zu verwendende Blutzuckermeßergebnisse erzielt werden können. Voraussetzungen zur Verwendung dieser Schnellmethode sind:

1. Exakte Eichung des Gerätes unter Einbeziehung eines Korrelationsquotienten zu einer sonst in der Klinik verwendeten exakten Methode.
2. Exakte Handhabung in der Auftragung des Bluttropfens, seiner Einwirkzeit auf das Teststäbchen und seinem Abspülen vor der Messung.

3. Exakte Überprüfung und Kontrolle der verwendeten Teststäbchen und ihrer Chargen.

4. In sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen lassen sich starke Abweichungen des Meßwertes durch Verdünnung der venösen Blutproben mit physiologischer Kochsalzlösung vermeiden.

Die Abnahme der Blutzuckerkonzentration innerhalb von 4,5 bzw. 9 Stunden nach der Blutprobenentnahme erfolgt linear, so daß eine Rückrechnung von Ausgangsblutzuckerwerten möglich ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ALBERTI, K.G.M.M., G.G. MIDDLETON, F.I. CAIRD:

The Accuracy of Dextrostix in the Estimation of Blood-Sugar.
Lancet (1965) 319 - 321.

BACHMANN, K.D., H.Ch. DOMINICK:

Zum Problem der Hypoglykämie des Neugeborenen in Abhängigkeit von der Glukose-Bestimmungsmethode.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 31, 739 - 744 (1971).

BALAZS, N., R. BRADSHAW, T. WELBORN:

Use of Test Strips with Colour Meter to Measure Blood-Glucose.
Lancet (1970) 1232.

BARTHELMAI, W.:

Fehlerquellen bei enzymatischen Blutglucosebestimmungen.
Monatsschr. Kinderheilkd. 117, 264 - 267 (1969).

BECKETT, A.G., I.J.Y. COOK:

Dextrostix Estimations of Blood-Sugar.

Lancet (1965) 591 - 592.

Beckman-Firmenbericht:

New Glucose Analyzer Couples Life-Saving Speed with Easy Economical Operation. (1969) 21 - 23.

BERNT, E. u. H.U. BERGMEYER:

Glukosebestimmungsmethoden.
Ärztl. Lab. 13, 472 - 475 (1967).

BRAAKER, J., U.C. DUBACH:

Blutzuckerbewertung durch eine enzymatische Schnellmethode mit Teststreifen.
Dtsch. med. Wochenschr. 90, 1093 - 1095 (1965).

BÜRGI, W., H.H. MÄRKI, M.L. MITTELHOLZER u. K. BISCHOFBERGER:

Die semiquantitative Bestimmung der Blutglukose mit dem Dextrostix-Teststreifen.
Schweiz. med. Wochenschr. 96, 1074 - 1078 (1966).

BÜRGI, W., R. RICHTERICH, M.L. MITTELHOLZER, S. MONSTEIN:

Die Glukosekonzentration im kapillären und venösen Plasma bei direkter enzymatischer Bestimmung.
Schweiz. med. Wochenschr. 97, 1721 - 1725 (1967).

BÜRGI, W., R. RICHTERICH u. M.L. MITTELHOLZER:

Der Einfluß der Enteiweißung auf die Resultate von Serum- und Plasma-Analysen.
Klin. Wochenschr. 45, 83 - 86 (1967).

CHRISTENSEN, N.J.:

Notes on the Glucose Oxidase Method.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19, 379 - 384 (1967).

COHEN, S.L., S. LEGG, R. BIRD:

A Bedside Method of Blood-Glucose Estimation.
Lancet (1964) 883 - 884.

DEUSER, K.H., F.C. SITZMANN:

GOD-Perid-Methode zur Blutzuckerbestimmung.
Med.-Klin. 67, 1406 - 1409 (1972).

ENGEL, S.:

Die schnelle routinemäßige Bestimmung der "wahren" Glukose im Serum, Plasma und Urin.
Beckman-Report (1971) 29 - 33.

FÖRSTER, H., H. MEHNERT u. H. ZILBAUER:

Wert der Dextrostix-Methode für die Blutglukosebestimmung.
Med.-Klin. 61, 1704 - 1707 (1966).

FÖRSTER, H., M. HASLBECK:

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels: Methodische Fehler bei der Diagnose.
Diagnostik 5, 311 - 316 (1972).

FORMAN, D.T., S.H. GRAYSON, A. SLONICKI:

Evaluation of a Reagent Strip-Reflectance Meter Serum Glucose Method.
Lab. Med. (1972) 26 - 29.

HÄRTEL, A., K. FABEL-SCHULTE, H. LANG u. W. RICK:

Ein neuer Redoxkatalysator für die Blutzuckerbestimmung mit Glukoseoxydase.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 34 - 37 (1968).

HÄRTEL, A., R. HELGER u. H. LANG:

Die Blutzuckerbestimmung mit der o-Toluidin-Methode ohne Eisessig.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 7, 14 - 17 (1969).

HARDY, R.:

Glucose Determinations using Reflectance Meter-Dextrostix and o-Toluidin Methods.
Amer. J. med. Technol. 37, 181 - 183 (1971).

HAWORTH, J.C., L.A. DILLING, M. VAN WOERT:

Blood Glucose Determination in Infants and Children.
Amer. J. Dis. Child 123, 469 - 471 (1972).

HENKEL, E., A. DELBRÜCK:

Automatisierte Blutzuckerbestimmung mit o-Toluidin.
Ärztl. Lab. 14, 458 - 463 (1968).

HOFFMANN, H.H., H. DAWEKE:

Semiquantitative Blutzuckerbestimmung mit Teststreifen.
Med. Klin. 65, 1451 - 1455 (1970).

JUNKER, K., J. DITZEL:

Inaccuracy of Test Strips with Reflectance Meter in Determination of High Blood-Sugar.
Lancet 1(1972) 815 - 817.

JARRET, R.J., H. KEEN, C. HARDWICK:

"Instant" Blood Sugar Measurement Using Dextrostix and a Reflectance Meter.
Diabetes 19, 724 - 726 (1970).

KATTERMANN, R., R. SCHLAEGER:

Schnellbestimmung der Blutglucose mit Dextrostix und einem neuartigen Reflektometer.
Dtsch. med. Wochenschr. 96, 1929 - 1930 (1971).

KEMBALL, M.G., A. BLOOM:

Clinical Application of "Dextrostix" in Estimating Blood Glucose Levels.
Diabetologia 1, 245 - 247 (1965).

KUTTER, D.:

Problematik der Blutzuckerschnelltests.
Dtsch. med. Wochenschr. 92, 1077 - 1079 (1967).

KUTTER, D.:

Reflektometrische Blutzucker-Bestimmung.
Diagnostik 6, 671 - 674 (1973).

LEVKOFF, A.H., R.C. DUNCAN, C. URQUHART, J.J. GERSHANIK:

Measuring neonatal Blood Glucose with a Reflectance Meter and Test Strips.
Isr. J. Med. Sci. 7, 598 - 601 (1971).

LOTZE, Ch., Ch. DANNENBERGER, H.D. HERRE, M. HOLTZ, H. WILMBUSSE u. P.W. WÜSTENBERG:

Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von 2 Blutzuckerbestimmungsmethoden bie unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen.
Dtsch. Gesundheitsw. 26, 1375 - 1377 (1973).

MAC KAY, N., A. GORDON, J. Mc. E. NEILSON:

Observer Error in Dextrostix Estimations of Blood-Sugar.
Lancet (1965) 269 - 270.

MARKS, V., A. DAWSON:

Repid Stick Method for Determining Blood-glucose Concentration.
Br. Med. J. 1, 293 - 294 (1965).

MAZZAFERRI. E.L., T.G. SKILLMAN, R.R. LANESE, M.P. KELLER:

Use of Test Strips with Colour Meter to Measure Blood-Glucose
Lancet 1(1970) 331 - 333.

MEITES, S., K. SANIEL-BANREY:

Modified Glucose Oxydase Method for Determination of Glucose in Whole Blood.
Clin. Chem. 19, 308 - 311 (1973).

NOWACK, A., E. NEUMANN u. H. WEISS:

Fehlerbreiten verschiedener Blutzuckerbestimmungsmethoden.
Ärztl. Lab. 11, 330 - 336 (1965).

OTTO, H., V. HALLE u. G. THUM:

Prüfung eines neuen Blutzucker-Teststreifens.
Dtsch. med. Wochenschr. 93, 1183 - 1190 (1968).

OVERFIELD, C.V., J. SAVORY, M.G. HEINTGES:

Glycolysis: A Re-Evaluation of the Effect on Blood-Glucose.
Clin. Chim. Acta 39, 35 - 40 (1972).

POZNANSKI, W.J., J.B.R. McKENDRY, J. CHIU and N.V. POZNANSKI:

Accuracy of the Reflectance Meter in the Determination of Blood-Sugar Levels.
Lancet, 485 (1972).

RENNIE, I.D.B., H. KEEN, A. SOUTHON:

A Rapid Enzyme-Strip Method for Estimating Blood-Sugar.
Lancet (1964) 884 - 886.

ROCK, J.A., L.J. GERENDE:

Dextrostix-Method for Determination of Blood Glucose Levels.
Jama 198, 231 - 236 (1966).

SOMMER, R., W. HERBINGER:

Blutzuckerbestimmung mit Reflomat.
Dtsch. med. Wochenschr. 100, 1697 - 1701 (1975).

SCHERSTÉN, B.:

Dextrostix Reflectance Meter.
Lakartidningen 68, 4001 - 4004 (1971).

SCHÜTZ, W., I. MAUTE:

Exakte Bestimmung des Blutzuckers mit Dextrostix und reflektometrischer Messung.
Dtsch. med. J. 22, 784 - 786 (1971).

SCHÜTZ, W., I. MAUTE:

Reflektometrische Messung der Dextrostixstreifen.
Lab. 25, 122 - 127 (1972).

SCHÜTZ, W.:

Verwendung von Serum oder Plasma zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Reflektometer.
Dtsch. med. Wochenschr. 98, 122 (1973).

STRATMANN, F.W., H. HOFMANN:

Quantitative Blutzuckerbestimmungen mit dem Reflektometer und Dextrostix von Ames.
Med. Welt 24, 299 - 300 (1973).

Meine akademischen Lehrer in Marburg an der Lahn waren die Damen und Herren Professoren:

AMON, BARTHELMAI, BUCHHOLZ, CASTENHOLZ, DAUME, DITTRICH, EIßNER, EGBRINK, EXNER, FRANK, FRIEDERICH, HABERICH, HAMELMANN, HARDEWIG, HEENE, HENSEL, HERING, HILDEBRANDT, HILGERMANN, HORT, HUCH, JAKOB, KAFFARNIK, KALBFLEISCH, KARLSON, KLAUS, KLEIN, KLEINSASSER, KOECKE, KORANSKY, LANGE, LUDWIG, MAROSKE, MARTINI, OEPEN, PETRY, POTS, REMSCHMIDT, RICHTER, RODECK, ROHEN, SCHNEIDER, SEIDEL, STRAUB, THOENES, UHLARIK, WALCHER, WILLENBOCKEL.

Weiter hatte ich folgende Herren Professoren in Giessen als akademische Lehrer:

L'ALLEMAND, BISTER, EBNER, ECKE, FUHRMANN, KNOLL, KRACHT, LASCH, MICHLER, MÜLLER-BERGHAUS, OVERBECK, RUTENFRANZ, VOSSCHULTE, WELLENSIEK, WELLHÖNER.

LEBENSLAUF

Am 19. Dezember 1948 wurde ich als Sohn des Landwirts Hindrik-Jan Zwiens und seiner Ehefrau Gertin, geb. Moss, in Osterwald/Bentheim geboren.

Nach neunjähriger Volksschulzeit besuchte ich ab Frühjahr 1964 den Aufbauzug an der Freiherr-vom-Stein-Realschule in Nordhorn, den ich im Herbst 1966 mit dem Zeugnis der mittleren Reife abschloss.

Danach begann ich eine Landwirtschaftslehre, die ich im Frühjahr 1968 mit der Gehilfenprüfung beendete. Ab August 1968 setzte ich meine Ausbildung am Westfalen-Kolleg in Bielefeld fort und erhielt im Januar 1971 dort das Zeugnis der Reife.

Im Sommersemester 1971 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn Chemie zu studieren und ab Wintersemester 1971/72 das Studium der Medizin. Am 5. April 1972 legte ich die naturwissenschaftliche und am 26. März 1973 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach 2 klinischen Semestern an der Justus-Liebig-Universität in Gießen setzte ich meine klinische Ausbildung an der Philipps-Universität in Marburg fort und legte am 30. September 1976 mein medizinisches Staatsexamen ab.

Seit dem 1. Oktober 1976 bin ich als Medizinalassistent zuerst in der Chirurgischen und jetzt in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn beschäftigt.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. D. Maroske für die Überlassung des Themas, die Anregungen und die Hilfe während der Arbeit sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. H. Hamelmann danke ich für die freundliche Übernahme des Correferates.

Mein Dank gilt auch allen anderen, deren freundliche Unterstützung zum Zustandekommen dieser Arbeit beitrug.

City Schnelldruck, 87 Würzburg, Marcusstraße 10